

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

SARS-CoV-2 adalah novel beta coronavirus dari subgenus yang sama dengan virus sindrom pernafasan akut berat (SARS-CoV) dan coronavirus sindrom pernafasan Timur Tengah (MERS-CoV)(Aleem *et al.*, 2021). Infeksi SARS-CoV-2 disebut Coronavirus Disease-19 (Covid-19), merupakan krisis kesehatan global sejak kasus pertama dilaporkan di Wuhan, China pada Desember 2019(WHO, 2022). Berbagai modalitas terapi telah digunakan untuk menekan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi SARS-CoV-2, diantaranya antivirus, antibiotik, antimalaria, imunomodulator serta plasma konvalesen. Penggunaan terapi tersebut dilaporkan menyebabkan hepatotoksisitas pada penatalaksanaan penyakit infeksi virus lainnya (Sodeifian *et al.*, 2021). Sebuah studi meta-analisis menyebutkan penyebab potensial cedera hati pada penderita Covid-19 adalah akibat penggunaan obat (*drug induced liver injury*) (Aleem *et al.*, 2021; Diaz *et al.*, 2021).

Beberapa antivirus dilaporkan dapat menginduksi cedera hati pada penderita Covid-19, antara lain remdesivir (23%), lopinavir/ ritonavir (57,8%), dan favipiravir (1 kasus) (Sodeifian *et al.*, 2021). Remdesivir (RDV) merupakan satu-satunya antivirus spektrum luas yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk tatalaksana pasien rawat inap dengan Covid-19 dan terbukti mempersingkat waktu pemulihan serta menurunkan angka mortalitas (Beigel *et al.*, 2020; Aleem *et al.*, 2021; Diaz *et al.*, 2021). Adanya kerusakan hati akibat induksi obat sesuai hukum *Hy*, dicirikan dengan adanya peningkatan

alanine transaminase (ALT) ≥ 5 kali nilai ambang normal atas, atau peningkatan *alkali fosfatase* (ALP) ≥ 2 kali nilai ambang normal atas (tanpa adanya patologi tulang), atau peningkatan ALT ≥ 3 kali dan bilirubin total ≥ 2 kali nilai ambang normal atas secara simultan (Diaz *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2021; Sodeifian *et al.*, 2021; Sunny *et al.*, 2022).

Hasil penelitian menyatakan RDV memiliki potensi rendah dalam menyebabkan kerusakan mitokondria tubulus dan nekrosis hepatosit. Efek hepatotoksisitas RDV pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal dilaporkan hanya terjadi setelah pengobatan jangka panjang (van Laar *et al.*, 2021). FDA menarik rekomendasi penggunaan RDV pada pasien Covid-19 dengan laju filtrasi glomerulus <30 mL/min/1,73m² terkait peningkatan laporan kejadian hepatotoksisitas (42,8%) (Shah *et al.*, 2021; Sunny *et al.*, 2022). Belum diketahui secara pasti kaitan rendahnya filtrasi ginjal dalam mempengaruhi kejadian cedera hati.

Pemantauan parameter biokimia hati dapat membantu mendeteksi adanya cedera hati pada penderita Covid-19. Biomarker kimia hati yang rutin digunakan adalah ALT, AST, Bilirubin, ALP dan GGT (Meunier and Larrey, 2019; Parohan, Yaghoubi and Seraji, 2020; Aleem *et al.*, 2021; Sodeifian *et al.*, 2021). Kelemahan parameter tersebut dapat meningkat pada penyakit lain serta tidak spesifik untuk cedera hati terinduksi obat (Church *et al.*, 2017). GLDH adalah enzim spesifik terhadap organ hati dan diekspresikan dalam matriks mitokondria hepatosit, sehingga kadar GLDH dalam serum merupakan penanda yang sensitif, spesifik dan lebih dini mendeteksi adanya cedera hati dan hilangnya integritas mitokondria (Church, Watkins and Law, 2017; Meunier and Larrey, 2019).

Kelebihan parameter GLDH jika dibandingkan dengan ALT, AST, Bilirubin, ALP dan GGT, yakni; tidak dipengaruhi oleh kerusakan massa otot, usia ataupun jenis kelamin (Schmidt dan Schmidt, 1988; Flanigan et al., 2014). Namun, sampai saat ini, belum ada penelitian yang menganalisis GLDH terhadap kerusakan hati yang disebabkan oleh penggunaan terapi RDV.

Berdasarkan paparan diatas, peneliti ingin melakukan analisis kadar GLDH dan parameter biokimia hati sebelum dan setelah terapi RDV pada penderita Covid-19, sehingga diharapkan kadar GLDH pada pasien Covid-19 dapat digunakan sebagai penanda evaluasi fungsi hati untuk mendeteksi terjadinya kerusakan hati terinduksi RDV sehingga penggunaan obat yang berpotensi hepatotoksik dapat dihindari.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah terdapat perbedaan kadar GLDH serum sebelum dan setelah terapi RDV pada pasien Covid-19?
- 2) Apakah terdapat perbedaan kadar parameter biokimia hati (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin direk dan Bilirubin Total) sebelum dan setelah terapi RDV pada pasien Covid-19?
- 3) Apakah terdapat hubungan antara kadar GLDH serum dengan parameter biokimia hati (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin direk dan total) pada pasien Covid-19 yang mendapat terapi RDV?
- 4) Apakah terdapat perbedaan delta GLDH sebelum dan setelah terapi RDV pada pasien Covid-19 dengan dan tanpa gangguan ginjal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar GLDH dan biokimia hati sebelum dan setelah pemberian terapi RDV pada penderita Covid-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis perbedaan kadar GLDH serum sebelum dan setelah terapi RDV pada pasien Covid-19
- 1) Menganalisis perbedaan kadar parameter biokimia hati (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin direk dan Bilirubin Total) sebelum dan setelah terapi RDV pada pasien Covid-19
- 2) Menganalisis hubungan antara kadar GLDH serum dengan parameter biokimia hati (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin direk dan Bilirubin Total) pada pasien Covid-19 yang mendapat terapi RDV
- 3) Menganalisis terdapat perbedaan delta GLDH sebelum dan setelah terapi RDV pada pasien Covid-19 dengan dan tanpa gangguan ginjal

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan kontribusi pada ilmu pengetahuan di bidang patologi klinik dan perawatan isolasi pada penyakit infeksi agar dapat dijadikan dasar penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai referensi tentang pemberian terapi RDV dan kadar GLDH serum dapat digunakan sebagai parameter pemantauan terapi RDV pada penderita Covid-19.